

⑩日本国特許庁
公開特許公報

⑪特許出願公開
昭53—40779

⑤Int. Cl. ² C 07 D 295/10 A 61 K 31/445	識別記号 A A B A B N A C F A C G	⑥日本分類 16 E 431. 1 30 C 2 30 G 133. 311 30 H 11 30 H 333 30 H 332 30 H 321	序内整理番号 7169—44 7057—44 6617—44 5727—44 5727—44 5727—44 5727—44	⑦公開 昭和53年(1978)4月13日 発明の数 5 審査請求 未請求 (全 10 頁)
--	--	--	---	--

⑧光学活性トルペリゾン、その製造法並びにそれを含有する治療用薬剤
⑨特願 昭51—113385
⑩出願 昭51(1976)9月21日
⑪発明者 古田康彦
東京都文京区大塚二丁目10番3号
同 中村敬太
和光市下新倉806番地 石塚ハ

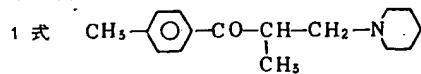
ウス23号
⑫発明者 田代泰久
横浜市鶴見区仲通り二丁目70番1号
⑬出願人 日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内1丁目2番1号
⑭代理人 弁理士 竹田和彦
最終頁に続く

明細書

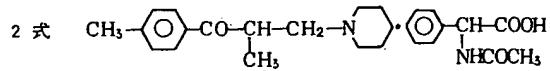
1. 発明の名称

光学活性トルペリゾン、その製造法並びにそれを含有する治療用薬剤

2. 特許請求の範囲



で表わされる光学活性トルペリゾンおよびその酸付加塩。



で表わされる光学活性トルペリゾン・アセチルフェニルグリシン塩。

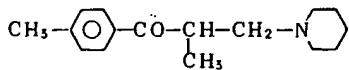
3. d l 一トルペリゾンと光学活性アセチルフェニルグリシンを溶媒中で反応させ、生成した2種のジアステレオアイソマーをその溶媒に対する溶解度の差を利用して分離し、次いで各々のジアステレオアイソマーから光学活性トルペリゾンを回収することを特徴とする光学活性トルペリゾンおよびその酸付加塩の製造法。

4. d 一トルペリゾンおよびその酸付加塩を含有する中枢性筋弛緩剤。

5. l 一トルペリゾンおよびその酸付加塩を含有する鎮咳抗喘息及び末梢循環改善剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は下記式で表わされる光学活性トルペリゾン(化学名; 2,4'-ジメチル-3-ビペリジンプロピオフェノン)、その酸付加塩およびその製造法並びにそれを含有する治療用薬剤に関するものである。



トルペリゾン(dl一体)は porszat (1961)により実験動物で中枢性の骨格筋弛緩作用を有することが発見され、臨床的にも各種疾患に基づく痙攣に対し有効性が確認され現在治療薬として用いられているものである。一方トルペリゾンは末梢血管拡張作用を有し、本化合物の発明国であるハンガリーでは末梢動脈疾患の循環改善薬として臨床的に用いられている。こ

特開昭53-40779(2)

があることは一般に認められているところであり、通常はその一方が薬理作用を有し、他方は無効又は極めて弱い作用しか示さないものであるが、本化合物のように一つの化合物の有している多面な薬理作用が光学分割により二分されることとは全く予測し得ないことである。

またトルベリゾンの光学活性体を用いることにより、期待する薬効の選択性を高めることができ、大量服用時の副作用の発現を軽減させることができることは特筆に値することである。

次に本発明について更に詳細に説明する。

先ず dI-トルベリゾンの光学分割は適当な溶媒中被分割剤に光学活性アセチルフェニルグリシンを作用させて、2種類のジアステレオアイソマーを生成させ、その溶解度の差を利用して、その溶液をさらに濃縮するか、冷却するかあるいは溶解度を減少させる溶媒を加えるなどにより難溶性のジアステレオアイソマーを選択的に晶出させ、固液を分離させることによって行われる。

この際 L-アセチルフェニルグリシンを使用すれば I-トルベリゾンが難溶性ジアステレオアイソマーとして析出し、d-トルベリゾンが易溶性ジアステレオアイソマーとして溶液中に残る。

また D-アセチルフェニルグリシンを使用すれば d-トルベリゾンが難溶性ジアステレオアイソマーを形成し、I-トルベリゾンが易溶性ジアステレオアイソマーとなる。

本発明に用いる溶媒としては、難溶性および易溶性ジアセテロアイソマーが室温から沸点の間で溶解し、濃縮、冷却あるいは他の溶媒の添加によって難溶性ジアステレオアイソマーが晶析する溶媒であれば特に制限はないが、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類が好ましく、就中アセトンが特に好ましい。

また晶析温度は使用する溶媒の沸点以下であればよく、特に 0°C ないし 50°C の範囲が好ましい。

晶析に際しては特に種を加える必要はないが、晶析をすみやかに行うためには難溶性ジアステレオアイソマーの微量を種として加えるのがよい。使用する分割剤の量は dI-トルベリゾンに対して必ずしも 1 当量でなくてもよい。例えば 0.5 当量を使用すれば難溶性ジアステレオアイソマーのみが晶析し、残りの溶液中には対掌体のトルベリゾンのみが溶存し、また 0.5 当量以上、場合によっては 1 当量以上用いても難溶性のジアステレオアイソマーを晶析し、残りの溶液中には対掌体のトルベリゾンと分割剤の光学活性アセチルフェニルグリシンのみが溶存しており、分割剤を 1 当量使用したときと同様に光学分割される。

被分割物質である d-および I-トルベリゾン混合物は d-一体および I-一体が等量混合したものに限らず、いずれか一方の光学活性トルベリゾンがその対掌体に対して等量以上含まれていてもよい。

かくして難溶性の結晶としてあるいは残りの溶

液中より得られた各々のジアステレオアイソマーは常法により、例えばアルカリ水溶液と有機溶媒で振盪し、有機溶媒から光学活性トルペリゾンを、アルカリ水層を鉱酸で酸性にすることにより光学活性アセチルフェニルグリシンをそれぞれ回収することができる。

なお本発明によって得られるトルペリゾンとアセチルフェニルグリシンのジアステレオアイソマーは全て新規化合物である。次にその物理化学的性質を示す。

ジアステロアイソマー 融点 比旋光度

1-トルペリゾン	L-アセチルフェニルグリシン	115-116.5°C	(α_D^{216} +48.4°C-1,19J.m)
d -	D -	'	(α_D^{20} -48.1°C-1,19J.m)
I -	D -	'	油状 (α_D^{26} -77.3°C-1,19J.m)
d -	L -	'	油状 (α_D^{26} +77.4°C-1,19J.m)

次に d-、 I-、 および dl-トルペリゾンの実験動物に対する薬理作用について比較検討した結果を記載する。

1. 中枢性筋弛緩作用

(1) 最大電撃けいれん

マウスに試料 (d-、 I- および dl- ト

明らかのように d- 体は強直性痙攣は発現せず死亡例も認められなかつたが、 dl-、 I- 体は痙攣を誘発させ死亡例も認めた。 I- 体の痙攣誘発、死亡頻度は dl- 体に比してやゝ少なかつた。

第1表

		用 量 (mg/kg)	動 物 数	強 直 性 痉 攣 (%)	死 亡 (%)
試 験 群	d - 体	5.0	11	0	0
	dl - 体	5.0	11	45.5	45.5
	I - 体	5.0	11	54.6	72.7
対 照 群		-	17	100	100

(4) ヘキソバルビタール睡眠延長作用

マウスに試料 100 mg/kg を皮下投与し、30 分後にヘキソバルビタールナトリウムを 100 mg/kg 腹腔内に投与し睡眠を生じさせ、正向反射が回復するまでの時間を求めた結果を第5図に示す。第3図から明らかなように試験群は対照群に比し統計的に有意に睡眠時間を延長させたが、その強さは d-、

ルペリゾン、以下同じ 100 mg/kg を皮下投与後、両眼球間に 2000 V, 50 mA, 0.2 秒の電気刺激を与えた痙攣を誘発させ、回復するまでの時間を求めた。結果は第1図に示した。第1図から明らかのように d-、 I-、 および dl- 体とも対照群に比し著明に痙攣持続時間を短縮させたが、 I- 体は d- および dl- 体に比し作用は弱い。

(2) ペンチレンテトラゾール痙攣

マウスに試料を 10.0 mg/kg 皮下投与し、30 分後にペンチレンテトラゾールを 100 mg/kg 腹腔内投与し痙攣を誘発させ死亡に至る時間を求めた。結果を第2図に示す。第2図から明らかのように抗痙攣作用の強さは、 d-、 dl-、 I- 体の順序であった。

(3) ニコチン痙攣

マウスに試料を 5.0 mg/kg 皮下投与し、30 分後にニコチン 2 mg/kg を静脈内注射し痙攣を誘発させ強直性痙攣の発現率と死亡率を求めた。結果は第1表に示す。第1表から

dl-、 I- 体の順序であった。

(5) 神経伝導

トノサマガエルの坐骨神経を摘出し、5本の電極（記録用 2 本、刺激用 2 本、接地用 1 本）に置く、記録用電極と刺激電極との間のブールに試料溶液を灌流適用（7分間）し、刺激電極よりの 0.1 Hz、パルス幅の超最大刺激により発生した活動電位を記録電極を介しオシロスコープ上に記録した。結果は第4図に示した。第4図から明らかのように薬物適用後の活動電位の抑制率は I- 体 3.8%、 dl- 体 6.8%、 d- 体 8.4% で神経伝導に対する作用は d-、 dl-、 I- 体の順に強力であった。

(6) 脊髄反射

エーデル麻酔下でネコを脊髄固定装置に固定し、脊髄の C₁ と C₂ の間で切断し以後人工呼吸を行なう、坐骨神経を切断し、その中枢端を電気刺激し、同側の L₇ の前根からの反射電位を誘導しブラウン管オシロスコープにて観察、連続撮影装置で写真撮影した。単シナプ

ュレーションしたポリエチレンチューブを介して投与した。結果は第2表に示した。第2表から明らかなように抑制作用はd一体が最も強く、次いでdl一体であり、l一体は最も作用が弱かった。

第2表

試料	筋電図パルス抑制率(%)			平均
	ラットM1	M2	M3	
d 一体	76.0	69.7	84.1	76.6
dl 一体	48.7	49.4	71.1	56.4
l 一体	23.6	11.0	11.0	15.2

2. 血圧降下作用および血管および気管拡張作用

(1) ラット血圧

ウレタン麻酔下で右側頸動脈にポリエチレンカニューレを挿入し、血圧を電気血圧計で測定した。試料は大腿静脈にカニューレーションしたポリエチレンチューブを介して静脈内に注入した。試料の1および3mg/kg注射時の平均血圧下降度および血圧回復の半減期をそれぞれ第6図および第7図に示した。第6

(3) 気管内圧

ペントバルビタール麻酔犬の気管内に水バーンを巻きつけた特製気管チューブを挿入し、その内圧変化を低圧トランジスタージューサーを介して電気血圧計で測定する。試料は静脈内に投与した。第9図に気管内圧に対するd-、dl-およびl一体の用量と作用とのその関係を、第10図にこの時の持続時間を示した。第10図から明らかなようにl一体は最大弛緩反応および持続時間とも最も作用が強く、次いでdl-、d一体の順位であるが、特にd一体の作用は一過性であった。

3. 急性毒性

試料の急性毒性をマウスの静脈内注射で観察し、50%致死量(LD50)を求めた。d一体は5秒以内に呼吸停止により死亡するが痙攣は示さない。l一体は挙尾反応、疾走痙攣を生じ投与後1分以内に呼吸停止で死亡する。dl一体はlおよびd一体の混合型の症状を示す。LD50(mg/kg)は第3表の通りである。

ス脊髄反射(MSR)は電位振幅の大きさにより、多シナプス脊髄反射(PSR)は電位の面積により変化度を比較した。試料5mg/kgを投与した後のMSR, PSRの経時的变化を第5図に示す。d一体はPSR, MSRを投与5分後でそれぞれ23%, 60%抑制したが、l一体の抑制度はPSR7%, MSR42%であった。またl一体の作用はPSRで10分、MSRで30分で完全に回復したが、d一体の場合はとともに60分後でも完全には回復しなかった。即ち、脊髄反射に対する作用は抑制度、持続時間とともにl一体よりd一体の方が強力である。

(7) 貧血性除脳固縮

ラットの両側総頭動脈をエーテル麻酔下で結紮した後、横の中央部で基底動脈の血流を高周波メスで凝固し、固縮を誘発させる。伸展した前肢に筋電図用記録電極を刺入し、筋電図上のパルス数を指標にして固縮の緩解度を表わした。試料5mg/kgを大腿静脈にカニ

図および第7図から明らかなように平均血圧下降度では、試料3mg/kgではd-、dl-、l一体間に差を認めないが、1mg/kgではl一体が最も強く、次いでdl一体で、d一体が最も作用が弱い。血圧回復の半減期ではl一体が著るしく大きい、即ちl一体が最も持続的な降圧作用を示す。これに対し d-体の降圧作用はほとんど一過性である。dl-体はd一体よりやゝ半減期が大きいがl一体に比べると持続性は著るしく短かい。

(2) 大腿動脈血流量

ペントバルビタール麻酔犬の上行大腿動脈部位に非観血型のプローブを装着し、短形波電磁流量計により血流量を測定する。試料はマイクロシリソングを用いて4秒間で近接動注した。結果は第8図に示した。試料は用量(30, 100, 300μg)に依存して血流量を増大し、その作用はl一体が最も強力で次いでdl一体であり、d一体が最も弱い作用を示した。

第3表

試料	LD ₅₀ (mg/kg)
d- 一体	3.4
dl- 一体	4.0
l- 一体	5.3

薬理作用の総括

トルベリゾンのd-、dl-およびl-一体の薬理作用を中枢性筋弛緩作用と血管および気管平滑筋に対する薬理作用の試験項目で比較すると次の如くになる。

1 中枢性筋弛緩作用

(1) 最大電撃けいれん抑制	$d \geq dl > l$
(2) ベンチレンテトラゾールけいれん抑制	$d > dl > l$
(3) ニコチンけいれん抑制	$d > dl > l$
(4) ヘキソバルビタール睡眠延長	$d > dl > l$
(5) 神経伝導抑制	$d > dl > l$
(6) 脊髄反射抑制	$d > l$
(7) 貧血性除脳固縮	$d > dl > l$

2 血圧降下作用および血管並びに気管拡張作用

(1) 血圧降下作用	$l > dl > d$
(2) 降圧持続時間	$l > dl > d$
(3) 末梢血管拡張作用	$l > dl > d$
(4) 気管拡張作用	$l > dl > d$

3 急性毒性(LD₅₀値) $l > dl > d$

以上に示した如く、dl-トルベリゾンの有する主たる二つの薬理作用はd-、l-一体に光学分割することにより二つに分離することが可能となった。一方の光学活性体をそれぞれ選択利用することにより、副作用の発現を少なくするとともに主薬効果の増大を期待することができ、臨床上極めて有用である。

即ちd-一体およびその酸付加塩、例えば塩酸塩、硫酸塩等は中枢性筋弛緩剤として、またl-一体およびその酸付加塩は鎮咳、抗喘息および末梢循環改善剤と有用である。

本発明で得られる光学活性トルベリゾンおよびその酸付加塩をヒトに投与する場合の剤形は経口、注射、のいずれでもよく、注射剤を調整する場合

は上記主薬にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、賦形剤を添加し常法により、凍結乾燥を行い、凍結乾燥注射剤を作ることができる。

経口用固形製剤を調製する場合は主薬に賦形剤、更に必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、香味剤、矯臭剤、安定剤を加えた後、常法により、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を作ることができる。

経口液状製剤を調製する場合には主薬に香味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて、常法によりシロップ剤、およびドライシロップ剤を作ることができる。

光学活性トルベリゾンの投与量は従来のdl-一体および上記の各種動物実験の成績から成人1日量150～450mgを経口または非経口投与すればよい。

次に実施例により光学活性体の製造法について具体的に説明する。

実施例1

(a) dl-トルベリゾン塩酸塩 7.046g(0.250モル)

ル)を10%苛性ソーダ水溶液425mlと混合し、ベンゼン250mlずつで3回抽出し、ベンゼン層を合し、水500mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥し、ベンゼンを留去すると、油状のdl-トルベリゾンが得られる。

この油状物6134g(0.250モル)とD-アセチルフェニルグリシン48.30g(0.250モル)をアセトン1200mlと混合し、加熱溶解後、氷冷し、次いでこれにd-トルベリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩0.10gを加え、氷冷下に一夜放置する。

析出した白色針状晶を汎過し、アセトン30mlで洗浄し、乾燥すると、[α]_D²⁰-50.2°(C=1, メタノール)のd-トルベリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩53.50g(0.122モル)が得られる。この結晶50.00gをアセトン400mlから再結晶すると、[α]_D²⁰-48.0°(C=1, メタノール)のd-トルベリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩

特開昭53-40779(6)

理論値 C: 68.19%, H: 8.58%, N: 4.97%

実施例 2.

油状の d-トルペリゾン 6.134g (0.250 モル) に L-アセチルフェニルグリシン 24.15g (0.125 モル)、アセトン 600ml を加え、加熱溶解する。

氷冷後、L-トルペリゾン・L-アセチルフェニルグリシン塩 0.10g を種晶として加え、氷室で一夜放置すると白色針状晶が析出していく。結晶を沪取し、アセトニ 30ml で洗浄し、乾燥すると、 $[\alpha]_D^{20} - 4.9.5^\circ$ ($C = 1, \text{メタノール}$) の L-トルペリゾン・L-アセチルフェニルグリシン塩 23.5g (0.0536 モル) が得られる。

融点 112-114.5°C

このジアセテロアイソマー 20.00g をアセトン 170ml から再結晶すると、 $[\alpha]_D^{20} + 48.3^\circ$ ($C = 1, \text{メタノール}$) の L-トルペリゾン・L-アセチルフェニルグリシン塩 18.09g が得られる。

融点 115-116.5°C

元素分析 (C₂₆H₃₄N₂O₄ として)

実測値 C: 71.52%, H: 7.83%, N: 6.22%

理論値 C: 71.21%, H: 7.81%, N: 6.39%

この結晶 1.0.00g を実施例 1 (b) と同様に処理すると $[\alpha]_D^{20} - 30.9^\circ$ ($C = 1, \text{水}$) の L-トルペリゾン・塩酸塩 4.90g が得られる。

融点 169.5-170°C

元素分析 (C₁₆H₂₅NO·HCl として)

実測値 C: 68.57%, H: 8.45%, N: 4.80%

理論値 C: 69.18%, H: 8.58%, N: 4.97%

実施例 3

油状の d-トルペリゾン 6.13g (0.025 モル) に L-アセチルフェニルグリシン 4.83g (0.025 モル)、メチルエチルケトン 20ml を加え、加温して溶解する。

溶液を冷蔵庫中で一夜冷却し、析出した結晶を沪取し、乾燥すると、 $[\alpha]_D^{27} - 63.0^\circ$ ($C = 1, \text{メタノール}$) の d-トルペリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩 5.61g (0.0116 モル) が得られる。この結晶 5.00g をアセトン 50ml

から再結晶すると、 $[\alpha]_D^{27} - 50.1^\circ$ ($C = 1, \text{メタノール}$) の d-トルペリゾン・D-アセチルフェニルグリシン塩 3.24g が得られる。

この結晶 3.00g を用いて、実施例 1 (b) と同様に処理すると、 $[\alpha]_D^{25} - 29.9^\circ$ ($C = 1, \text{水}$) の d-トルペリゾン・塩酸塩 1.49g が得られる。

実施例 4

d-トルペリゾン 塩酸塩 5 部を蒸留水 20 部に溶解し、除菌フィルターで沪過後、無菌状態で小瓶 (50ml/瓶) に分注し、凍結乾燥する。本剤は使用に際し蒸留水で希釈し、注射液とする。

実施例 5

L-トルペリゾン 塩酸塩 1kg、乳糖 650g、トウモロコシデンプン 300g、ポリビニルビロイドン 40g 及びシスティン 塩酸塩 10g を充分混合し、アセトン：イソプロパノール (4:1 v/v) 混液 250ml を加えニーダーで練合する。練合物をフラッシュミル (不二バウダル社製) で造粒し、透過式乾燥機で 40°C で乾

燥し、20メッシュの篩を用いて篩過する。篩過した顆粒にステアリン酸マグネシウム1%を加えて混合し、直径8.0mmのR型の杵でロータリー打鍛機R.T.M.-S-30(菊水製作所製)により1錠200mg、エルベーカー硬度計硬度4~5kgになるように打鍛した。得られた鍛剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース1.2部、プロビレンクリコール4部、酸化チタン0.5部、蒸留水8.35部からなるコーティング液で約4%の重量が増加するまで被覆し、コーティング鍛を得た。

4. 図面の簡単な説明

第1図は マウス最大電撃痙攣に対するd-、I-、およびdl-トルペリゾンの抑制作用の比較を、

第2図は ペンチレンテトラゾールによるマウスの痙攣死亡時間に対するd-、I-およびdl-トルペリゾンの抑制作用の比較を、

第3図は ヘキソバルビタールによるマウスの

第10図は d-、dl-およびI-トルペリゾンによる気管内圧減少の持続時間を図示したものである。

特許出願人 日本化薬株式会社

特開昭53-40779(7)

睡眠時間に対するd-、I-、およびdl-トルペリゾンの増強作用を、

第4図は 摘出カエル坐骨神経活動電位に対するd-、dl-およびI-トルペリゾンの抑制作用の比較を、

第5図は 脊髄ネコの多シナプス反射(P.S.R.)、单シナプス反射(M.S.R.)に対するd-およびI-トルペリゾンの抑制作用を、

第6図は ラット降圧作用のd-、dl-およびI-トルペリゾンの作用比較を、

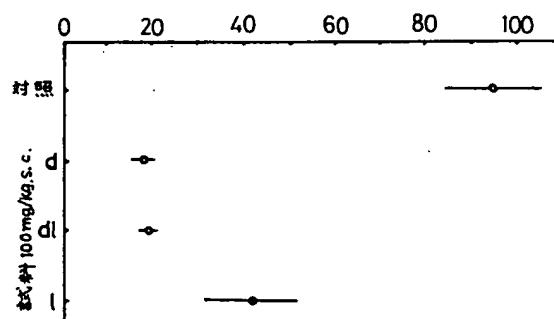
第7図は d-、dl-およびI-トルペリゾンによるラット血圧降下持続時間(回復の半減期)の比較を

第8図は ペントバルビタール麻酔犬の大脳動脈血流量に対するd-、dl-、およびI-トルペリゾンの作用比較を

第9図は ペントバルビタール麻酔犬におけるd-、dl-およびI-トルペリゾンによる気管内圧減少作用を

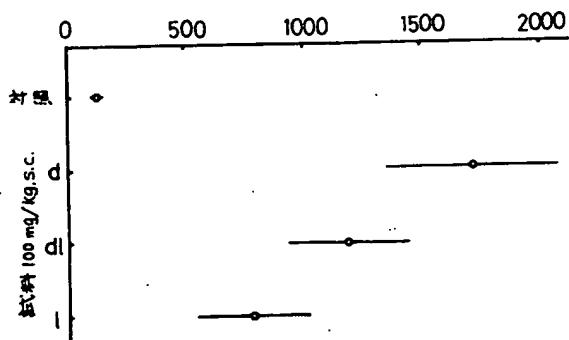
第1図

最大電撃痙攣作用時間(sec)

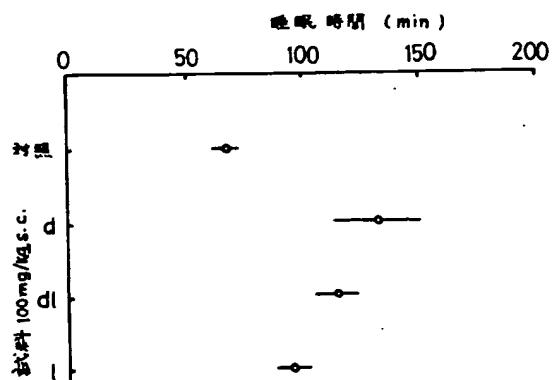


第2図

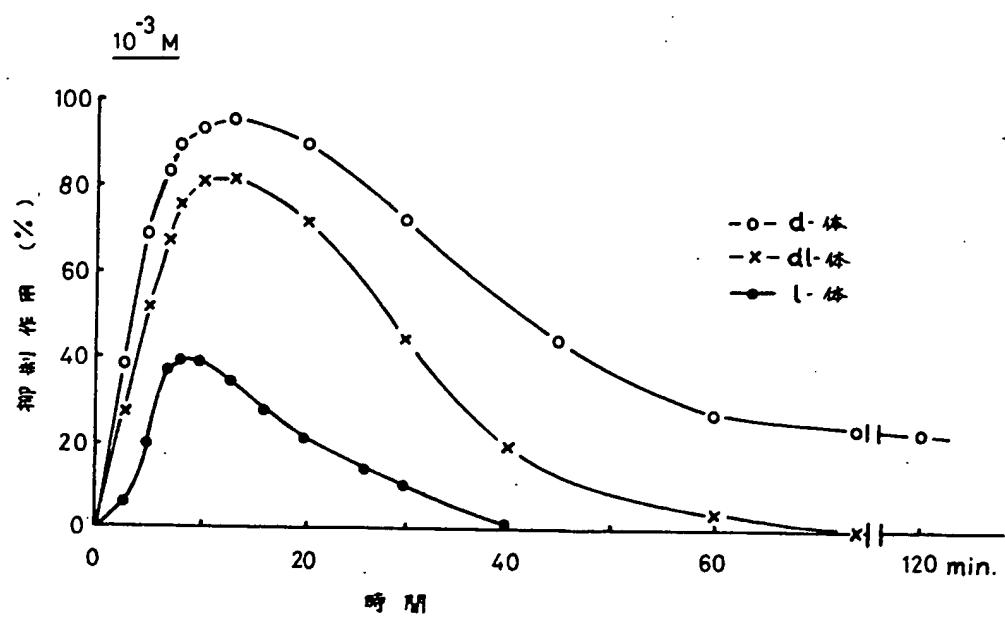
死亡時間(sec)

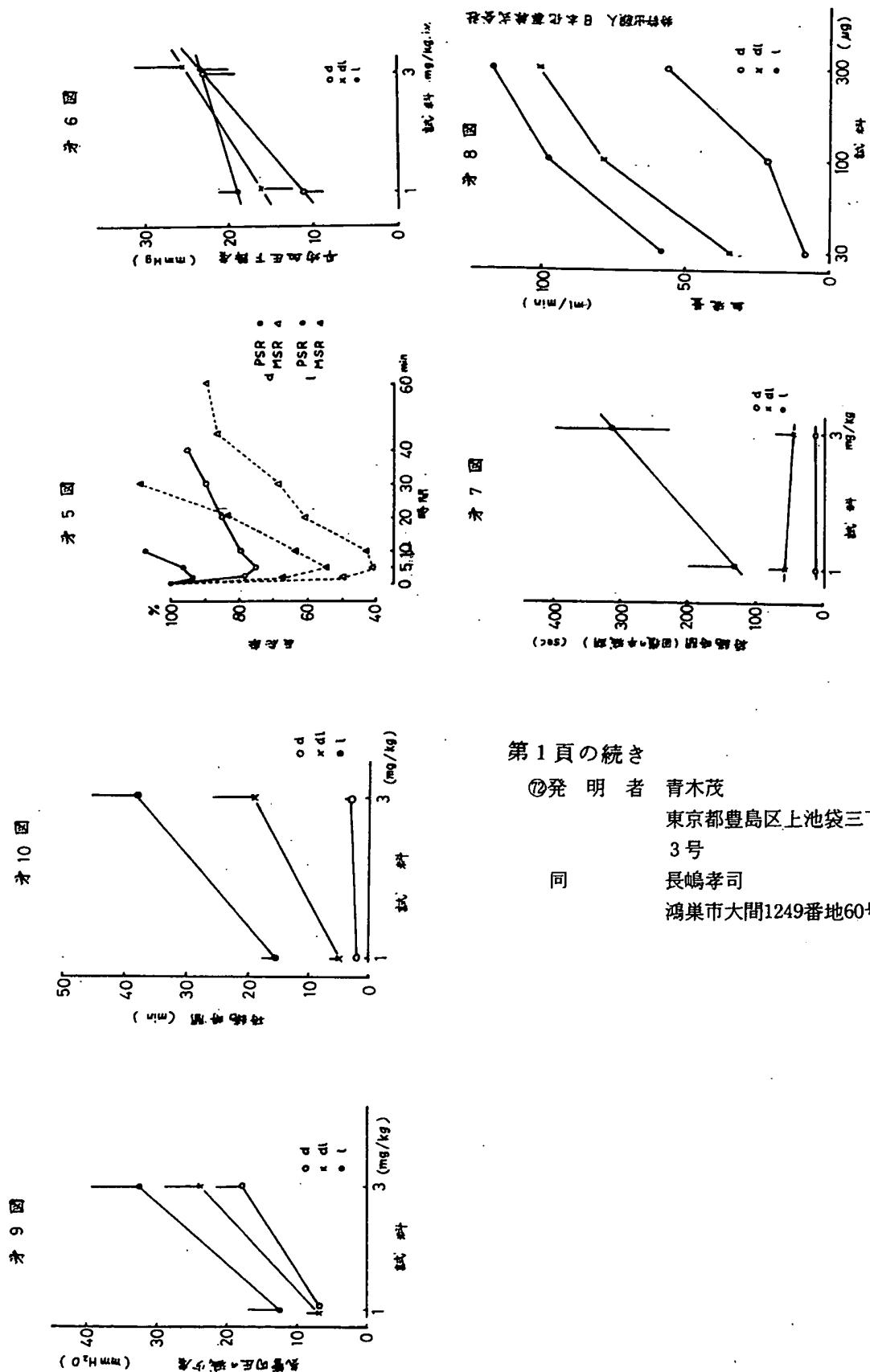


才 3 図



才 4 図





第1頁の続き

⑦発明者 青木茂

東京都豊島区上池袋三丁目22番

3号

同

長嶋孝司

鴻巣市大間1249番地60号

補 正 の 内 容

手 続 極 正 書

昭和 52 年 9 月 21 日

特許庁長官 加 谷 卷 二 朗

1. 事件の表示 昭和 51 年特許願第 115385 号

2. 発明の名称 光学活性トルペリゾン、その製造法並びにそれを含有する治療用薬剤

3. 備正をする者

事件との関係 特許出願人
 東京都千代田区丸の内一丁目 2 番 1 号
 (408) 日本化薬株式会社
 代表者 取締役社長 近藤 国三

4. 代理人 東京都千代田区丸の内一丁目 2 番 1 号

日本化薬株式会社
 (6126) 弁理士 竹田 和彦

5. 備正命令の日付 (自発)

6. 備正により増加する発明の数 なし

7. 備正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

8. 備正の内容

別紙の通り



るしく」を「著しく」に訂正する。

10. 同、同ページ、下から 8 行目の「矩形」を「矩形」に訂正する。

11. 同、14 ページ、7 ~ 8 行目の「その関係」を「関係」に訂正する。

12. 同、16 ページ、下から 4 行目の「改善剤と」を「改善剤として」に訂正する。

13. 同、同ページ末行の「調整」を「調製」に訂正する。

14. 同、18 ページ、下から 8 行目の「戻過し」を「戻取し」に訂正する。

15. 同、同ページ、下から 5 行目の「D-アセチル、フェニルグリシン塩」を「D-アセチルフエニルグリシン塩」に訂正する。

16. 同、20 ページ、下から 10 行目の「-49.5°」を「+2.9.9°」に訂正する。

17. 同、同ページ、下から 6 行目の「ジアセテロアイソマー」を「ジアステレオアイソマー」に訂正する。

18. 同、22 ページ、5 行目の「-2.9.9°」を

1. 明細書、2 ページ、7 ~ 8 行目の「ビペリジン」を「ビペリジノ」に訂正する。

2. 同、3 ページ、7 行目の「必らずしも」を「必ずしも」に訂正する。

3. 同、同ページ、下から 3 行目の「光学活性体は」を「光学活性体が」に訂正する。

4. 同、5 ページ、11 行目の「ジアセテレオアイソマー」を「ジアステレオアイソマー」に訂正する。

5. 同、6 ページ、10 行目の「アイソマーを」を「アイソマーが」に訂正する。

6. 同、9 ページ、1 行目の「座標は」を「座標が」に訂正する。

7. 同、10 ページ、5 行目の「置く、」を「置く。」に訂正する。

8. 同、同ページ、下から 4 行目の「行なり、」を「行なり。」に訂正する。

9. 同、13 ページ、6 行目及び 10 行目の「著

「+2.9.9°」に訂正する。

10. 同、25 ページ、2 行目の「持続時間を」を「持続時間をそれぞれ」に訂正する。

以上